Библиотека психиатра-нарколога

Ю.П. Сиволап
В.А. Савченков

ДЕТОКСИКАЦИЯ при ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

МЕТОДИКИ
ПРЕПАРАТЫ
ОСЛОЖНЕНИЯ

книга 5

Ю.П. Сиволап
В.А. Савченков

ДЕТОКСИКАЦИЯ

ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

МЕТОДИКИ
ПРЕПАРАТЫ
ОСЛОЖНЕНИЯ

АНАХАРСИС
2001

УДК 616.89-008.441.13-08
ББК 56.14
С34

Ранее в этой серии вышли:

- Иванец Н.Н. и др. «Лечение алкоголизма, наркоманий, токсикоманий (в таблицах)»
- Должанская Н.А., Бузина Т.С. «ВИЧ-инфекция в наркологической практике»
- Цетлин М.Г., Пелипас В.Е. «Реабилитация наркологических больных: концепция, программа»
- Сиволап Ю.П., Савченков В.А. «Фармакотерапия острых состояний и неврологических осложнений в клинике алкоголизма (проблемы и ошибки)»

Подробнее об этом см.: **www.narko.ru**

Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков
Детоксикация при опийной наркомании
(методики, препараты, осложнения)
М.: «Анахарсис», 2001.—52 с.

ISBN 5-901352-09-2

Научный редактор серии В.Е. Пелипас

ООО «Анахарсис».
Лицензия ИД № 02299 от 11.07.2000 г.
(Издатель О.В. Пелипас) Тел. 241-76-08.
www.narko.ru e-mail: pr.publishers@mtu-net.ru

Подписано в печать 30.06.2001 г. Формат 60×90 1/16.
Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Усл. п. л. 2,75. Тираж 2000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические данные [7] свидетельствуют о бурном росте числа потребителей наркотических средств и больных наркоманиями, среди которых первое место занимают опиоманы [6]. В этой связи все более актуальным становится проблема оптимальных подходов к лечебно-реабилитационной помощи больным опийной (героиновой) наркоманией. По мнению многих исследователей, эта помощь должна носить комплексный характер и включать ряд этапов: детоксикацию, собственно отвыкание от наркотиков и реабилитацию больного [5, 6, 14].

При существующем многообразии применяемых в наркологической практике методов терапии литература, обобщающая достоинства и недостатки различных лечебных программ, довольно ограничена. Практикующий психиатр-нарколог испытывает определенные трудности в поисках систематизированного, более или менее подробного и доступного описания конкретных терапевтических и реабилитационных методик. Прежде всего это относится к детоксикации, значение которой в общей цепочке лечебно-реабилитационных мероприятий при наркомании трудно переоценить.

Авторы ставили перед собой задачу хотя бы частично удовлетворить запросы практических врачей, предложив им краткое описание основных методов детоксикации, в том числе ускоренного (рапидного) метода, и применяемых с этой целью лекарственных препаратов.

В пособии приведен сравнительный анализ различных лечебных программ с обсуждением их сильных и слабых сторон. Большое внимание уделено вопросам осложнений, нередко возникающих в процессе детоксикации, и мерам, направленным на их предупреждение и купирование.

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Необходимо отметить, что термином «детоксикация» (detoxification) в зарубежной литературе обычно обозначаются любые лечебные мероприятия, направленные на прекращение приема психоактивных веществ и преодоление физической зависимости от них. В отечественной медицине под термином детоксикация традиционно понимают мероприятия, направленные на выведение (клиренс) эндо- и экзотоксинов (например, форсированный диурез, гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация, ультрадиафильтрация и т.п.). Несмотря на эти различия, термин «детоксикация» прочно вошел в лексику практической и научной наркологии. В дальнейшем изложении, говоря о детоксикации, мы будем придерживаться первого, более широкого ее понимания, весьма распространенного в мире, которое включает в себя и понятие клиренса токсических веществ.

Серьезной проблемой практической наркологии является обеспечение эффективности детоксикации при опийной наркомании, так как прогноз дальнейшего течения болезни во многом определяется результатами терапии, достигнутыми именно в период острого отнятия наркотика.

Главной мишенью лечебного воздействия на этапе детоксикации является опийный (опиоидный) абстинентный синдром (ОАС), тяжесть которого у различных больных может существенно различаться.

Разработанная нами градация тяжести ОАС в баллах приведена в приложении 2.

Под состоянием опийной абстиненции мы понимаем комплекс симптомов, вызванных депривацией наркотика у зависимых от него лиц.

В клинической оценке абстинентных состояний при опийной наркомании мы исходим из представления об универсальности их симптоматологии вне зависимости от употребляемого вещества. Многочисленные лабораторные и клинические исследования показывают, что все опиаты, независимо от своего происхождения (природные алкалоиды снотворного мака, эндогенные пептиды, синтетические и полусинтетические опиоиды, официнальные наркотические анальгетики и субстанции, изготовленные в подпольных лабораториях), являются

лигандами опиатных рецепторных структур и оказывают сходное влияние на нейрофизиологические процессы, несмотря на то, что различные опиоиды обладают разным действием на отдельные типы μ-, δ-, κ- и, возможно, σ-рецепторов. Различие в степени наркогенности (в англоязычной литературе «abuse potential»), обусловленное психофармакологическим профилем и модальностью основного фармакодинамического действия отдельных опиатов, определяет темпы формирования толерантности и зависимости, но не их возникновение в принципе. Фармакокинетические особенности различных наркотиков определяют различия в тяжести картин абстиненции (в первую очередь, широкий диапазон динамических характеристик отвыкания) и, следовательно, требуют дифференцированной тактики антиабстинентной (детоксикационной) терапии, но они не предполагают принципиального изменения общей лечебной стратегии. Таким образом, в соответствии с клинико-патогенетической универсальностью отдельных вариантов злоупотребления опиатами, мы считаем возможным употребление терминов «опийная зависимость» и «опиоидная зависимость», «опийная детоксикация» и «опиоидная детоксикация», «опийный абстинентный синдром» и «опиоидный абстинентный синдром» как равнозначных.

В практике детоксикации при наркомании следует принимать во внимание недостаточную предсказуемость течения и продолжительности абстинентных состояний, связанных с приемом **метадона** и его суррогатов, присутствующих на рынке незаконного оборота наркотиков в России, а также сложность взаимодействия этих наркотических веществ с применяемыми в клинике лекарственными средствами. Кроме того, необходимо учитывать возможность провокации развития абстинентного состояния с резкой преципитацией («осаждением») его симптомов при использовании в комплексной терапии опиоидов смешанного (агонист-антагонистического) действия, таких как **буторфанол** (морадол, стадол, бефорал) или **налбуфин** (нубаин).

Следует также подчеркнуть важную роль, которую играет в формировании клинической картины абстинентных состояний психопатологическая симптоматика, что зачастую игнорируется в зарубежных моделях лечения. Наличие в структуре

абстинентного синдрома психопатологических нарушений требует не только симптоматической терапии, направленной на купирование физических проявлений депривации наркотика (т. е., по сути дела, на коррекцию нарушенного опиоидного метаболизма), но и активного применения психотропных средств.

2. МЕТОДЫ ОПИОИДНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

В настоящее время применяются три основных метода опиоидной детоксикации:

1. Классический психофармакологический метод с применением супрессоров ЦНС (нейролептиков, транквилизаторов, снотворных средств, средств для наркоза).
2. Заместительная терапия с применением наркотических анальгетиков.
3. Ускоренная и сверхускоренная детоксикация (rapid and ultrarapid opioid detoxification).

Указанные методы имеют свои особенности, на которых следует остановиться более подробно.

2.1. Классический психофармакологический метод

Фармакологическая основа метода. Он является традиционным для отечественной наркологии и основан на дифференцированном применении в период ОАС различных психотропных средств, а также средств для наркоза, обладающих психоактивными свойствами. Правильно подобранные (с учетом клинических особенностей абстинентного состояния) психотропные средства подавляют патологическое влечение к наркотикам (ПВН), уменьшают аффективное напряжение и нормализуют поведение больных, что позволяет добиться общей редукции психопатологической симптоматики, вызванной острой депривацией опиоидов [15].

В существующих модификациях метода антиабстинентные эффекты супрессоров ЦНС дополняются действием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), таких как **диклофенак** (вольтарен, ортофен), **кеторолак** (кеторол, кетанов), и других препаратов. Смягчение симптомов ОАС дос-

тигается также назначением α_2-адреномиметиков центрального действия, из которых чаще всего применяется **клонидин** (клофелин, гемитон, катапресан), несколько реже — **метилдофа** (альдомет, допегит), **гуанфацин** (тенекс, эстулик) и **лофексидин** (лофетензин) [10, 11, 13].

Достаточно эффективным для купирования ОАС является разработанный В.М. Медведевым, И.В. Яшкиной и Е.В. Янкиным [11] метод внутривенного введения **клонидина.**

Классический психофармакологический метод нередко дополняется клиренсовой детоксикацией — форсированным диурезом с внутривенной инфузией кристаллоидных и коллоидных растворов либо (реже) экстракорпоральной детоксикацией. Наблюдения показывают, что внутривенная инфузия плазмозамещающих растворов и достигаемый при этом форсированный диурез позволяют в ряде случаев улучшить переносимость психотропных средств. Других очевидных преимуществ активный клиренс, по сравнению с «чистой» психофармакологической моделью, по нашему мнению, не имеет.

Дело в том, что, в отличие от алкоголизма, опийная наркомания редко проявляется в виде выраженных токсических симптомов в метаболическом смысле. Если алкогольные абстинентные состояния нередко сопровождаются интоксикацией (в частности, продуктами окислительного метаболизма алкоголя, кетоновыми телами и т.д.), то острая депривация опиоидов в первую очередь влечет за собой катехоламинергические нарушения, развивающиеся на церебральном (точнее, синаптическом) уровне. В связи с этим активное изменение состава крови, достигаемое, в частности, инфузией растворов глюкозы, кристаллоидных и коллоидных растворов, практически не влияет на абстинентные проявления. Показаниями к клиренсовой детоксикации могут служить сравнительно немногочисленные случаи болезни с выраженными соматическими нарушениями, сопровождающимися, к примеру, гипербилирубинемией, ацидозом и т.д. Кроме того, клинически необоснованная массивная нейролептизация может приводить к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) и гиповолемии, что требует инфузии плазмозамещающих растворов.

Экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация, ультрадиафильтрация и др.) обладает

определенным преимуществом, по сравнению с форсированным диурезом [18]. Так, проведение плазмафереза способно значительно облегчать состояние больных наркоманией на высоте ОАС (по-видимому, благодаря снижению титров антител и выведению так называемых «средних молекул»).

Многообещающей представляется такая разработка, как высокопоточная ультрадиафильтрация в сочетании с субтотальной ампутацией плазмы.

В то же время необходимо принимать во внимание то, что методы экстракорпоральной детоксикации отличаются повышенной инвазивностью, способны вызывать недостаточно корригируемые изменения гомеостаза и ухудшение иммунного статуса больных опийной наркоманией.

Достоинства и недостатки метода. Обобщая многолетний опыт применения классического психофармакологического метода детоксикации, можно резюмировать, что он хорошо согласуется с канонами отечественной клинической психиатрии, направлен на «психопатологическое ядро» депривационных состояний и достаточно эффективен при адекватном назначении лекарственных препаратов и их комбинаций. Эффективность данного метода может существенно повышаться при различных его модификациях, в том числе при использовании α_2-адреномиметиков (**клонидина** и его аналогов).

В то же время метод несколько односторонен, и применяемая лечебная стратегия недостаточно затрагивает патогенетические механизмы абстинентных состояний. Кроме того, психотропные средства нередко обладают нейротоксическими свойствами и создают повышенную метаболическую нагрузку на печень, что может приводить к осложнениям терапии.

2.2. Метод заместительной терапии*

Фармакологическая основа метода. Метод основан на применении с целью смягчения симптомов отнятия наркотика μ-опиоидов, таких как **метадон** (аданон, амидон, долофин), **LAAM** (l-альфа-ацетилметадол), **пропоксифен** (дарвон, дарвоцет, девелин), и парциальных (частичных) агонистов опиатных рецепторов, из которых чаще всего применяются нарко-

* В Российской Федерации запрещен; описание приводится исключительно в образовательных целях.

тические анальгетики **бупренорфин** (анфин, норфин, темгесик) и **налбуфин** (нубаин). Препараты назначаются в режиме минимально достаточного замещения с последующей дробной отменой (tapering opioid substitution).

По данным зарубежных обзоров, самым перспективным из официнальных наркотических анальгетиков является **бупренорфин**. Парциальный характер его агонистического эффекта в отношении опиатных рецепторов облегчает изменение функционального состояния последних и постепенную трансдукцию рецепторов от полных агонистов (примером которых является диацетилморфин, или героин) к парциальным агонистам и далее к антагонистам (**налоксону** и **налтрексону**).

В России отсутствует законодательная база для использования в лечении наркомании наркотических анальгетиков, и перечисленные препараты в схемах антиабстинентной терапии не применяются. Исключением являются **трамадол** (трамал, традол) [4] и **буторфанол** (стадол, бефорал, морадол), разрешенные к применению с целью купирования ОАС и включенные в лечебные стандарты МЗ РФ. Главными недостатками **трамадола** и **буторфанола** являются эйфоризирующее действие, наркогенные свойства и аттрактивность (притягательность) для больных наркоманией, что обусловливает присутствие препаратов в сфере незаконного оборота психоактивных веществ.

В последнее время в клиническую практику внедряется также препарат смешанного (агонист-антагонистического) действия **налбуфин** (нубаин).

С целью самолечения сами больные наркоманией зачастую пытаются воспроизводить алгоритмы заместительной терапии, прибегая к использованию опиоидов, находящихся в сфере незаконного оборота наркотиков. Дробная отмена препаратов-заместителей на сленге больных именуется «лестницей». Наиболее часто с этой целью используются **трамадол** и суррогаты **метадона**, изготовленные в подпольных лабораториях. Несколько лет назад с этой же целью использовался **бупренорфин**. Как известно, в большинстве случаев попытки больных преодолеть толерантность к опиоидам подобным образом оказываются безуспешными.

Достоинства и недостатки метода. Для заместительной терапии характерен щадящий режим преодоления физической

зависимости без существенного риска психофизической декомпенсации, вызываемой острой депривацией опиоидов. Метод подразумевает прямое влияние на опиоидный метаболизм и, следовательно, имеет безусловное патогенетическое обоснование. В связи с малой токсичностью оффицинальных наркотических анальгетиков данный метод отличается минимальным риском поражения печени (как известно, **морфин** в анестезиологической практике применяется даже при печеночной коме без существенных изменений фармакокинетики).

Слабой стороной этого метода является тенденция к формированию у больных викарной зависимости от опиоидов-заместителей. По нашему мнению, во многих зарубежных лечебных программах опиоиды-заместители применяются неоправданно долго. Кроме того, в программах заместительной терапии часто игнорируется психопатологическая составляющая абстинентного синдрома (что вообще характерно для западных подходов к лечению наркомании) и практически не назначаются психотропные средства. Подобная односторонняя лечебная тактика, по нашему мнению, существенно обедняет врачебные возможности.

2.3. Ускоренная детоксикация

Ускоренная детоксикация (УД) при опийной наркомании представляет собой метод форсированного изменения опиоидного метаболизма с быстрой редукцией толерантности к опиоидам-агонистам (привычному наркотику и его фармакологическим аналогам) и практически полным устранением абстинентной симптоматики в течение 1–3 суток [19, 23, 25]. Отличительными особенностями метода является ранняя адаптация к опиоидам-антагонистам (**налоксону** и **налтрексону**) и применение **клонидина** в сочетании со средствами для неингаляционного наркоза.

Характерно отсутствие латентного периода между началом лечения и приемом опиоидов-антагонистов: **налоксон**, **налтрексон** или оба этих препарата назначаются в первые часы активной терапии [2, 3, 27].

Резкое усиление абстиненции, или, иначе говоря, ее преципитация («осаждение»), обусловленное блокадой опиатных μ-рецепторов **налоксоном** или **налтрексоном**, вызывает

тягостное субъективное состояние и выраженные физиологические сдвиги, характеризующиеся изменениями гемодинамики (в первую очередь ЧСС, в меньшей степени АД — возможно, в связи с наблюдающейся у многих больных гиповолемией), респираторными нарушениями (тахипноэ), острой вегетативной дисфункцией (гипергидроз, резкий озноб, нарушение кишечной перистальтики и т.д.), а также тяжелым болевым синдромом.

Отсутствие коррекции спровоцированного опиоидами-антагонистами абстинентного статуса может привести к таким серьезным последствиям, как:

1) дыхательная недостаточность вследствие тахипноэ с прогрессирующей артериальной гипоксемией, гиперкапнией, декомпенсированным респираторным алкалозом и развитием комы;

2) утяжеление — вплоть до декомпенсации — сопутствующих наркомании соматических расстройств.

Для предупреждения этих осложнений больным назначается **клонидин**, а также производится (не во всех случаях) эндотрахеальная интубация с целью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и облегчения мониторируемой седации.

ИВЛ показана в случаях:

1) стажированной наркомании с высокой толерантностью к опиоидам и (предполагаемой) резистентностью к седативным и наркотическим эффектам общих анестетиков и других супрессоров ЦНС;

2) выраженного соматического отягощения наркомании, общей ослабленности пациентов, наличия грубых метаболических сдвигов;

3) пожилого возраста больных.

Следует иметь в виду, что управляемое дыхание в целом повышает безопасность интенсивной терапии, и поэтому перечень показаний к ИВЛ может быть расширен.

Мониторируемая седация (управляемое поддержание стабильного состояния сознания, например, поверхностного медикаментозного сна) производится с помощью короткодействующих средств для неингаляционного (внутривенного) наркоза, из которых в первую очередь применяются **мидазолам** (дормикум,

флормидал) и **пропофол** (дизопрофол, диприван). В меньшей степени этой задаче отвечают барбитураты — **тиопентал-натрий** (пентотал, тиопентон), **гексенал** (гексобарбитал) и **метогекситал** (бревитал, бриетал), а также **кетамин** (калипсол). В принципе возможна также анестезия с использованием ингаляционного наркоза, однако при опиоидной детоксикации она практически не применяется.

Таким образом, фармакологическая основа УД представляет собой лекарственную триаду:

1) антагонисты опиатных рецепторов (**налоксон**, **налтрексон**);
2) **клонидин**;
3) средства для наркоза.

Кроме этого, во время детоксикации по симптоматическим показаниям могут применяться сердечные препараты, антидоты (**флумазенил**, **бемегрид**) и другие лекарственные средства.

УД проводится в течение 1–3 суток с одним или несколькими циклами мониторируемой седации в диапазоне от легкой сомноленции до глубокого наркоза. Продолжительность терапии лимитируется противопоказаниями к применению длительной общей анестезии и ИВЛ. Критерием завершения детоксикации является отсутствие выраженной реабстинентной реакции на повторное введение **налоксона** и **налтрексона**, что косвенно свидетельствует о достаточном снижении толерантности к μ-агонистам — например, диацетилморфину (героину) — и, следовательно, о практическом купировании физической зависимости от наркотика.

Следует иметь в виду, что даже при отсутствии реакции на введение **налоксона** возможна достаточно резкая реабстинентная реакция на первичный прием **налтрексона**, особенно на ранней стадии (в 1–2-е сутки) детоксикации, что объясняется разной степенью сродства этих препаратов к опиатным рецепторам. У **налтрексона** аффинитет к опиатным рецепторам значительно выше, чем у **налоксона**, что позволяет препарату с большей интенсивностью вытеснять другие опиоиды-агонисты из связи с рецепторами по типу конкурентного ингибирования.

Необходимо принимать во внимание, что редукция соматоневрологических проявлений ОАС, достигаемая в ходе УД, не означает устранения психопатологической симптоматики. У большинства больных после окончания процедур детоксика-

ции выявляется высокий уровень тревоги, повышенная раздражительность, аффективные расстройства (включая дисфорические состояния), сверхценные опасения, связанные с ожиданием новой волны абстинентных проявлений, выраженное (в ряде случаев крайне интенсивное) влечение к наркотикам, аггравационное поведение. Седативные эффекты средств для наркоза носят транзиторный характер и не оказывают существенного влияния на указанную симптоматику, купирование которой требует дополнительного назначения психотропных средств.

Избыточное действие средств для наркоза (при мониторинге без ИВЛ, а также при отсроченных эффектах препаратов) может проявиться в первую очередь в виде супрессии дыхания, что требует применения антидотов. Специфическим антидотом при отсроченных эффектах **мидазолама**, как и других производных бензодиазепина, является **флумазенил**. По отношению к барбитуратам антидотом, близким к специфическому, является **бемегрид**; неспецифическими средствами являются **кофеин**, аналептики, прессорные амины.

К числу других наиболее вероятных осложнений УД относятся:

1) острая пневмония;

2) лекарственный гепатит (см. раздел 4).

Обобщая опыт использования УД за рубежом и в России (в нашей стране метод апробирован лишь в последние годы), а также собственный опыт, можно сделать следующие выводы.

Ускоренная опиоидная детоксикация является наиболее дифференцированным подходом к терапии ОАС, обеспечивает высокую степень управляемости лечебным процессом и отражает современный уровень развития клинической фармакологии и интенсивной терапии, по сути дела представляя собой анестезиологический мониторинг. УД позволяет существенно сократить продолжительность купирования соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома при опийной наркомании и уменьшить общую продолжительность активной терапии. Ранняя адаптация к **налтрексону** значительно снижает риск внутрибольничной наркотизации и позволяет своевременно включать больных в программы превентивной (противорецидивной) терапии и реабилитации [1, 20].

В то же время форсированная детоксикация, несмотря на применение лекарственных средств с психотропной и антиабстинентной активностью, практически не позволяет добиться редукции психопатологической симптоматики, формирующей «патологическое ядро» опиоидной зависимости и резко усиливающейся в состоянии абстиненции. Больные, прошедшие УД, остро нуждаются в активной психофармакотерапии.

Наконец, самое главное: метод УД невоспроизводим в лечебных учреждениях общего профиля и требует обязательного реанимационного оснащения наркологических клиник и реанимационно-анестезиологической подготовки медицинского персонала.

Особенно важно принимать во внимание, что адаптация к налтрексону должна во всех случаях, даже при использовании классических подходов к купированию опиоидной абстиненции, производиться в условиях «реанимационной готовности» лечебного учреждения. Практика показывает, что даже после рекомендованных 7–10 суток воздержания от приема опиоидов-агонистов первичный прием налтрексона может вызвать опасные осложнения вплоть до комы.

В приведенном описании метода не указываются дозировки применяемых препаратов, что объясняется следующими причинами. Во-первых, диапазон суточных доз приводится в разделе 3, посвященном отдельным лекарственным средствам; во-вторых, суммарное количество средства для наркоза, например **мидазолама**, нередко определяется эмпирически в ходе мониторинга; в-третьих, подробные инструкции по проведению УД имеются в литературе, в частности в пособии для врачей, изданном в 2000 году [3].

В целом необходимо отметить, что метод УД не заменяет другие подходы к лечению ОАС и является альтернативным по отношению к ним, расширяя спектр врачебных возможностей.

3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

В данном разделе приводится описание основных групп лекарственных препаратов, применяемых для активной терапии абстинентных состояний при опийной наркомании. Собствен-

но психотропные препараты, фармакологические свойства которых достаточно хорошо известны практическим наркологам, здесь не рассматриваются. Также не рассматривается фармакология опиоидов-агонистов (**метадона** и **бупренорфина**), применяемых в программах заместительной терапии за рубежом.

3.1. Средства, влияющие на опиоидный метаболизм (лиганды опиатных рецепторов)

Налоксон (наркан, нарканти, интренон).

Полный опиоидный антагонист с наибольшим сродством к μ-типу опиатных рецепторов; меньший аффинитет проявляет в отношении κ-, δ- и σ-рецепторов. Имеет тетрациклическую структуру; относится к производным фенантрена.

Взаимодействует с опиатными рецепторами по типу конкурентного ингибирования, блокируя связывание агонистов с рецепторами или вытесняя их из этой связи. Небольшой агонистический эффект налоксона, развивающийся при использовании препарата в больших дозах, не имеет практического значения. Препарат способен устранить гипотензивное действие **клонидина**.

Налоксон подвергается активному пресистемному метаболизму («эффект первого прохождения» через печень). Наиболее интенсивный метаболизм происходит при энтеральном введении, в связи с чем прием налоксона внутрь практически неэффективен. Время полувыведения составляет около 64 мин., однако клинические эффекты имеют существенно меньшую продолжительность.

Налоксон применяется главным образом в качестве специфического антидота при передозировке опиоидов-агонистов в анестезиологической и токсикологической практике. Внутривенное введение препарата в дозе 1–4 мкг на 1 кг массы тела приводит к реверсии аналгезии и супрессии дыхания, вызванных опиоидами. Продолжительность антагонистического действия невелика (30–45 мин.), поэтому при использовании препарата в качестве антидота необходимо учитывать фармакокинетические параметры вызвавшего интоксикацию агониста. Большинство агонистов, за исключением, например, ряда фенилпиперидиновых синтетических опиоидов (фентанила,

суфентанила, алфентанила), имеют значительно более длительное фармакологическое действие, чем **налоксон**, что обычно требует повторного его введения для поддержания антагонистического действия. Начальная внутривенная доза налоксона при выраженной седации и угнетении дыхания (менее 8 вдохов в 1 мин.) составляет 10 мкг/кг, эта доза удваивается каждые 2–3 мин. (20, 40, 80, 160 мкг/кг) вплоть до нормализации уровня бодрствования и внешнего дыхания больного. В дальнейшем необходимо продолжение вьедения препарата вплоть до достоверного прекращения основных центральных фармакологических эффектов агонистов. Высокий терапевтический индекс налоксона позволяет считать антидотную детоксикацию с его использованием сравнительно безопасной. Общая продолжительность мониторинга должна составлять не менее 24 ч, особенно при интоксикации неизвестными опиоидами с неясными характеристиками элиминации (например, **метадоном** или его кустарными суррогатами). Пациентам в состоянии апноэ, а также непробуждающимся больным вводят 0,4 мг **налоксона**.

Налоксон используется в различных программах детоксикации при опийной наркомании, в том числе при ускоренных методах. Он может выступать в роли как самостоятельного лекарственного средства, так и вспомогательного препарата, адаптирующего больных к первичному приему антагониста **налтрексона**. Отсутствие субъективных и физиологических реакций на введение налоксона у пациентов, проходящих детоксикацию, может рассматриваться в качестве критерия определенной эффективности лечения и существенного снижения толерантности к опиоидам-агонистам.

Немедицинский прием **налоксона** больными наркоманией может вызвать преципитацию опиоидной абстиненции.

Препарат выпускается в виде 0,002 % раствора (0,02 мг в 1 мл; применяется в перинатологии для введения новорожденным), а также 0,04 % и 0,1 % растворов (содержащих соответственно 0,4 мг и 1 мг в 1 мл) в ампулах по 1 мл.

Налтрексон (антаксон, немексин, ревиа).

Полный антагонист опиатных рецепторов. Является производным фенантрена; имеет тетрациклическое строение и структурное сходство с **налоксоном**. В сравнении с последним об-

ладает значительно большей продолжительностью действия (24–28 ч, в ряде случаев до 72 ч), хотя период полувыведения препарата из плазмы крови редко превышает 6 ч.

Эффективен при энтеральном приеме, несмотря на сравнительно невысокую (около 20 %) биодоступность.

Являясь лигандом опиатных рецепторов, полностью блокирует центральные фармакологические эффекты опиоидов-агонистов и не имеет внутренней агонистической активности, в связи с чем неспособен вызывать привыкание и зависимость и не обладает аттрактивными свойствами для больных наркоманией.

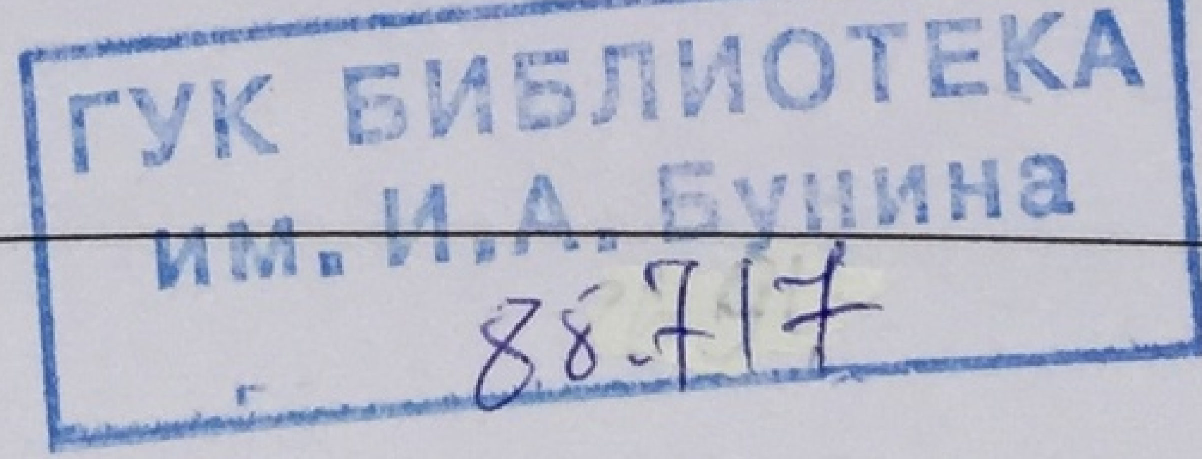
Основное предназначение налтрексона — превентивная терапия опийной (героиновой) наркомании. Считается, что 50 мг препарата способны блокировать центральное действие 25 мг диацетилморфина (героина). При лечении наркомании налтрексон применяется в дозе 50 мг в сутки (или 350 мг в неделю), короткими и продолжительными (от 6 месяцев до нескольких лет) курсами.

Прием препарата рекомендуется начинать не ранее чем через 7–10 дней после употребления последней дозы опиоидов-агонистов. Преждевременное назначение налтрексона или его немедицинское употребление больными, зависимыми от опиоидов, может вызывать резкую преципитацию абстинентной симптоматики.

Связываясь с опиатными рецепторами, налтрексон оказывает опосредованное влияние на церебральную «систему вознаграждения» (reward system), что позволяет с разной степенью эффективности применять его в лечении алкоголизма, нервной булимии, аутизма, расстройств шизофренического спектра и некоторых других психопатологических состояний. За счет влияния на метаболизм эндогенных пептидов препарат в определенной мере может также уменьшать эйфорическое действие неопиоидных наркотиков (например, дериватов индийской конопли).

Налтрексон способен снижать порог судорожной готовности, поэтому его назначение должно предваряться соответствующей оценкой анамнестических и электроэнцефалографических данных.

Длительный прием налтрексона требует систематического контроля за состоянием печени, так как препарат метаболизируется



печенью и способен усиливать проявления цитолитического синдрома хронического гепатита.

Выпускается в виде таблеток и капсул по 0,05 г.

В России хорошо зарекомендовал себя препарат налтрексона гидрохлорида антаксон, выпускаемый фирмой «Zambon Group». Отличительной особенностью антаксона является его микрокапсулированная форма, обеспечивающая постепенную резорбцию препарата из кишечника, плавный характер кривой плазменного насыщения и стабильные фармакологические эффекты.

Буторфанол (стадол, бефорал, морадол).

Наркотический анальгетик, синтетический опиоид смешанного (агонист-антагонистического) действия. Имеет гетероциклическое строение, относится к химической группе морфинанов.

Обладает слабым аффинитетом к μ-опиатным рецепторам (с антагонистическим действием), оказывает выраженное агонистическое влияние на κ-рецепторы, вызывая анальгезию, и слабое — на σ-рецепторы, что может приводить к умеренным дисфорическим проявлениям.

Буторфанол относится к препаратам с хорошей (для нетолерантных к опиоидам лиц) анальгетической активностью, в 3–5 раз превышающей соответствующие показатели **морфина**, и с типичным для агонист-антагонистов «потолочным эффектом» (ceiling effect), при котором превышение определенной дозы не приводит к усилению анальгетического и респираторного действия.

Буторфанол вызывает седацию и повышает потоотделение (последнее может маскировать его антиабстинентное действие при проведении опиоидной детоксикации). Вызывает супрессию внешнего дыхания в связи с угнетающим действием на дыхательные центры. Повышает системное АД, ЧСС и давление в легочной артерии, увеличивает сократительную активность миокарда и сердечный выброс, в связи с чем противопоказан при остром инфаркте миокарда. В меньшей степени, чем опиоиды с μ-агонистическим влиянием (например, **морфин** и **метадон**), обладает желчегонным действием.

Буторфанол способен устранять зуд и некоторые другие побочные проявления, вызванные введением агонистов μ-рецепторов.

Может выступать в роли антидота при угнетении дыхания, вызванного действием **морфина**.

Фармакологические свойства **буторфанола** создают потенциальные возможности использования его в наркологической клинике для купирования явлений синдрома опиоидной абстиненции. При этом необходимо принимать во внимание, что у ряда зависимых от опиоидов лиц, особенно в начальной фазе состояния абстиненции или на фоне сохранения агонистических эффектов наркотика, введение буторфанола может ускорить развитие синдрома отмены, вызывая резкую преципитацию абстинентного статуса. Кроме того, собственно анальгетическая активность **буторфанола** в отношении толерантных к опиоидам лиц (в отличие от интактных пациентов) представляется не только не превышающей таковую у морфина, но заметно уступающей последней. Применение **буторфанола** в схемах ускоренной детоксикации нецелесообразно.

Буторфанол обладает умеренно выраженными наркогенными свойствами и способен вызывать зависимость, особенно у предрасположенных лиц.

В анестезиологии буторфанол применяется в разовой дозе 0,0005–0,002 г при внутривенном и 0,001–0,004 г при внутримышечном введении. Суточная доза препарата не должна превышать 0,012 г.

Побочные действия буторфанола могут проявляться в виде потливости, тошноты, рвоты, избыточной седации, артериальной гипертензии, тахикардии, дисфорических состояний.

Препарат выпускается в виде 0,1 % и 0,2 % растворов (содержащих соответственно 1 и 2 мг в 1 мл) в ампулах по 1 и 2 мл.

3.2. Средства для наркоза

Мидазолам (дормикум, флормидал).

Имидазольное производное бензодиазепина, профиль действия которого позволяет относить препарат одновременно к снотворным средствам, транквилизаторам и средствам для неингаляционного наркоза.

Мидазолам растворим в воде, но при физиологических значениях pH быстро приобретает липофильность; легко преодолевает тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический; проявляет выраженное супрессивное влияние на ЦНС,

включающее седативное, анксиолитическое и снотворное действие. При внутривенном введении способен вызывать состояние, близкое к анестетическому.

По сравнению с барбитуратами кратковременного действия, оказывает несколько замедленное действие, формирует плато центрального торможения, не достигающего глубины истинной анестезии. Супрессивное нейротропное действие мидазолама сопровождается снижением системного АД и повышением ЧСС. Церебральный кровоток и метаболическая потребность головного мозга в кислороде под действием мидазолама уменьшаются. Внутричерепное давление снижается. В высоких дозах препарат вызывает супрессию дыхания.

Более чем в половине случаев анестезиологического использования мидазолам вызывает антероградную амнезию, что в хирургической практике рассматривается как благоприятный эффект. Анестезия с использованием этого препарата сопровождается замедленным (в сравнении с барбитуратами) восстановлением сознания.

Мидазолам обладает способностью потенцировать действие психотропных препаратов седативного спектра, а также противовоспалительных и болеутоляющих средств.

Применяется в анестезиологии для премедикации (за 15–60 мин. до основного наркоза), для поддержания седативного эффекта в ходе оперативного вмешательства и в качестве компонента сбалансированной анестезии.

В психиатрии и неврологии мидазолам находит применение в качестве транквилизатора и снотворного средства при невротических состояниях и нарушениях сна различного генеза. Считается, что его прием с целью коррекции сна не сопровождается выраженным последействием в виде дневной сонливости.

В наркологической практике мидазолам применяется для купирования острых абстинентных состояний в структуре алкоголизма и наркоманий. Является одним из самых удачных препаратов для мониторируемой седации как компонента ускоренной опиоидной детоксикации.

Дозы препарата при пероральном приеме в психиатрической и наркологической клинике могут составлять, в зависимости от клинических показаний и индивидуальной переносимости, 0,0075–0,015 г на прием и 0,015–0,045 г / сут. Дозировка

при парентеральном введении в анестезиологии и ургентной наркологической практике определяется из расчета 0,05–0,08 мг на 1 кг м. т. при премедикации и 0,1–0,25 мг/кг при мониторируемой седации и сбалансированной анестезии.

Следует принимать во внимание, что многие больные наркологического профиля с толерантностью к супрессорам ЦНС могут обнаруживать различные степени резистентности к седативному, анксиолитическому и снотворному действию мидазолама.

К числу побочных действий препарата при энтеральном приеме относятся избыточная седация, амнезия, артериальная гипотензия, тахикардия, аллергические реакции. Прием **мидазолама** может вызывать привыкание и (при неконтролируемом использовании) формирование зависимости.

Осложнения при парентеральном введении препарата могут проявляться в виде угнетения дыхания, замедления нервно-мышечной передачи, сосудистого коллапса. Необходимо помнить, что у больных алкоголизмом даже небольшие концентрации мидазолама в крови могут вызвать угнетение дыхательных центров вплоть до развития апноэ.

В связи с высоким риском синергической супрессии дыхания опасной считается комбинация мидазолама и фентанила.

Нежелательные фармакологические эффекты мидазолама купируются антагонистом бензодиазепинов **флумазенилом**.

Мидазолам противопоказан при myasthenia gravis, тяжелых гемодинамических нарушениях и в первом триместре беременности.

Препарат выпускается в виде таблеток по 0,015 г и в виде 0,1, 0,15 и 0,5 % растворов (содержащих соответственно 1, 1,5 и 5 мг в 1 мл) в ампулах по 1 и 3 мл.

Пропофол (дизопрофол, диприван).

Средство для наркоза из группы общих анестетиков. Имеет моноциклическую химическую структуру, является производным фенола. Применяется в анестезиологии для кратковременного внутривенного наркоза. Анестезия при использовании пропофола достигается со скоростью, близкой к таковой у короткодействующих барбитуратов (например, у **тиопентал-натрия**), а лизис фармакологического действия препарата, по сравнению с барбитуратами, более ускорен. В течение нескольких минут после внутривенного введения пропофол быстро

распределяется в тканях (объем распределения составляет около 2,8 л / кг), до 97 % введенной дозы вступает в нестойкую связь с альбуминами. Препарат интенсивно метаболизируется печенью и, возможно, ферментативными системами иной локализации, что создает преимущества по сравнению с другими средствами для наркоза при назначении больным с поражением печени, в том числе страдающим наркоманией. Конъюгированные метаболиты экскретируются почками; клиренс препарата определяется скоростью печеночной перфузии. Менее 1 % пропофола выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения находится в пределах 1–3 ч.

Внутривенное введение пропофола сопровождается практически мгновенным (наступающим через 40 с) мощным седативным и снотворным действием. На фоне действия препарата происходит угнетение рефлексов и подавление вызванных потенциалов мозговой коры. Центральные эффекты пропофола предположительно связаны с его влиянием на ГАМКергическую передачу. Под влиянием препарата уменьшается мозговой кровоток, снижаются потребление кислорода мозговой тканью и внутричерепное давление, что позволяет говорить о свойствах пропофола как нейропротектора. Постнаркозное восстановление сознания и интеллектуальных функций происходит быстрее, чем при использовании других анестетиков. Центральные эффекты пропофола могут усиливаться и приобретать более продолжительный характер при одновременном назначении опиоидов или бензодиазепинов; это же касается его влияния на респираторные функции.

Применение **пропофола** ограничивается тем, что через несколько дней многократного использования возникает резистентность к его эффектам.

Пропофол совместим с растворами кристаллоидов, используемых для внутривенной инфузии. В присутствии цельной крови или плазмы может наступить деэмульгирование препарата.

Пропофол оказывает выраженное гипотензивное действие — в основном за счет снижения периферического сосудистого сопротивления. При использовании препарата возможно развитие брадикардии, что связано с повышением тонуса блуждающего нерва, и бронхообструктивного синдрома (особенно у пожилых лиц). Подобно **тиопентал-натрию**, пропофол

вызывает супрессию дыхательных центров и может привести к возникновению апноэ. Возможна болезненность в месте инъекции. Иногда наблюдается повышение мышечного тонуса и тремор. Препарат нередко снижает порог судорожной готовности. Постнаркозные побочные действия пропофола выражены значительно меньше, чем у других представителей данного класса; в частности, редко наблюдается постнаркозная рвота (считается, что препарат обладает противорвотным действием).

Разовая доза **пропофола** при индукции наркоза у пациентов моложе 55 лет без тяжелых нарушений гемодинамики может составлять 2–2,5 мг на 1 кг м. т., в дальнейшем препарат вводится в режиме титрования (40 мг каждые 40 с; у пожилых больных и лиц, которые могут быть отнесены к III и IV классам анестезиологического риска — 20 мг каждые 10 с). Для лиц, толерантных к супрессорам ЦНС (в том числе у больных алкоголизмом и наркоманией), необходимые для снотворного действия дозы могут быть выше. Быстрое (болюсное) введение пропофола не рекомендуется в связи с повышением риска угнетения дыхания и развития бронхиальной обструкции.

Пропофол требует осмотрительного назначения пожилым больным, а также лицам с выраженным атеросклерозом и органическими церебральными нарушениями. Препарат следует с осторожностью применять при нарушениях липидного обмена, в том числе связанных с парентеральным питанием. Не рекомендуется введение пропофола беременным женщинам, кормящим матерям, а также детям в возрасте до 3 лет.

Существует опыт использования пропофола в схемах ускоренной опиоидной детоксикации. В то же время необходимо принимать во внимание возможное возникновение под действием препарата пароксизмальных расстройств, риск развития которых у наркологических больных, как правило, повышен.

Спектр фармакологической активности **пропофола** позволяет использовать его только при наличии реанимационного обеспечения, поэтому применение препарата в наркологических и психиатрических стационарах обычного профиля недопустимо.

Выпускается в виде 1 % жировой эмульсии (10 мг в 1 мл), в ампулах по 20 мл и во флаконах по 50 и 100 мл.

При хранении не допускается замораживание во избежание деэмульгирования. Вследствие наличия алиментарных свойств у жировой основы лекарства возможно размножение в нем микроорганизмов; не допускается многократное использование вскрытой ампулы или флакона.

Тиопентал-натрий (пентотал, тиопентон).

Средство для неингаляционного наркоза, производное тиобарбитуровой кислоты. После внутривенного введения, благодаря высокой липофильности, быстро преодолевает гематоэнцефалический барьер. Скорость развития торможения в ЦНС практически определяется скоростью системного кровотока. Кажущийся объем распределения лекарства составляет 2,3 л/кг. В крови примерно 85 % **тиопентал-натрия** связывается с транспортными белками. Равновесные концентрации в плазме и мозговой ткани формируются в течение 30–60 с. Снижение объема центральной камеры распределения при гиповолемии, а также дефицит альбуминов и ацидоз могут приводить к относительному преобладанию церебральных концентраций препарата по сравнению с плазменными. В дальнейшем концентрация тиопентал-натрия в крови снижается (в течение 4 мин. в плазме остается менее 20 % введенной дозы), препарат перераспределяется из хорошо перфузируемых органов (мозг, сердце, почки) в мышечную, соединительную и жировую ткани, где на некоторое время депонируется в связи с низкой перфузией. Препарат преодолевает плацентарный барьер.

Быстрым перераспределением **тиопентал-натрия** в средах организма объясняется кратковременность центральных эффектов препарата, в то время как его биотрансформация имеет замедленный характер (в среднем в течение 1 ч в печени метаболизируется около 15 % введенной дозы). Метаболизм происходит также в почках и тканях мозга. Фармакологически активным метаболитом является пентобарбитон. Почечная экскреция **тиопентал-натрия** замедлена в связи с низкой степенью проникновения через клубочковый фильтр (из-за значительной связи с альбуминами) и с увеличенной реабсорбцией в канальцах, связанной с высокой липофильностью. Клиренс препарата составляет 3,9 ± 1,2 мл·мин$^{-1}$·кг$^{-1}$ и может изменяться при циррозе печени, ожирении и в пожилом возрасте. Период полувыведения тиопентал-натрия в фазе элиминации нахо-

дится в пределах 3–8 ч, иногда достигает 12 ч. В неизмененном виде выводится не более 1 % лекарства.

Фармакологические эффекты **тиопентал-натрия**, как и других барбитуратов, связаны с его $ГАМК_А$-агонистическими свойствами и повышением длительности открытия ГАМК-зависимых Cl-ионных каналов.

Тиопентал-натрий оказывает седативное, снотворное, противосудорожное и наркотическое действие, обладает миорелаксирующим влиянием. Продолжительность наркотического сна, вызванного действием препарата, у нетолерантных к супрессорам ЦНС лиц составляет 15–20 мин. (редко до 30 мин) и может сокращаться у больных алкоголизмом и наркоманией.

Тиопентал-натрий потенцирует центральные эффекты транквилизаторов, нейролептиков, снотворных средств и наркотических анальгетиков. Комбинация **тиопентал-натрия** и **кетамина** увеличивает продолжительность выхода из наркоза.

Системное АД под действием тиопентал-натрия снижается, ЧСС увеличивается. Сердечный выброс снижается, но благодаря компенсаторной тахикардии и увеличению сократительной активности миокарда может удерживаться на исходном уровне. При гиповолемии, сердечной недостаточности и действии β-адреноблокаторов сердечный выброс и артериальное давление под действием тиопентал-натрия могут достигать критического снижения вследствие некомпенсированного депонирования крови и выраженной депрессии миокарда. Неблагоприятные эффекты развиваются реже при медленном введении препарата и достаточном объеме циркулирующей крови.

Тиопентал-натрий, как и другие барбитураты, вызывает супрессию дыхательного центра продолговатого мозга со снижением его реактивности на повышение парциального напряжения двуокиси углерода (p_aCO_2) вплоть до развития апноэ. Под действием препарата происходит сужение сосудов головного мозга, снижение мозгового кровотока и внутричерепного давления. Потребность мозговой ткани в кислороде может уменьшаться на 50 % от физиологического уровня; данный эффект позволяет говорить о свойствах тиопентал-натрия как нейропротектора при гипоксии, например, обусловленной преходящей очаговой церебральной ишемией.

Применяется для индукционного, кратковременного и базисного наркоза, может использоваться самостоятельно и в комбинации с другими средствами для наркоза и с миорелаксантами.

Показанием для введения **тиопентал-натрия** является развитие больших судорожных припадков и с эпилептического статуса.

В наркологической практике препарат может использоваться в программах опиоидной детоксикации. Ценность его повышается у больных со сниженным порогом пароксизмальной готовности и абстинентными судорожными припадками. Следует учитывать, что у некоторых наркологических больных **тиопентал-натрий** вместо ожидаемой седации способен вызывать парадоксальные эффекты, в том числе дезориентировку и психомоторное возбуждение.

Показания и противопоказания к назначению **тиопентал-натрия** в наркологической клинике, а также выбор режима введения препарата должны определяться с учетом особенностей реактивности больных в отношении лекарственных средств, в частности супрессоров ЦНС. Кроме того, необходимо принимать во внимание мощные гемодинамические эффекты тиопентал-натрия и его выраженное влияние на функцию внешнего дыхания, способные приводить к возникновению витальных осложнений терапии. Препарат можно использовать только в профилированных отделениях при наличии реанимационного оснащения. С максимальной осторожностью следует комбинировать назначение тиопентал-натрия с приемом психотропных средств и препаратов, влияющих на сердечную функцию и периферическое сосудистое сопротивление. Недопустимо введение тиопентал-натрия при сохранении признаков фармакологического действия опиоидов и алкоголя.

Препарат вводится внутривенно струйно и в виде капельной инфузии. Предпочтительным для введения является 2,5 % раствор, приготовляемый ex tempore. Безопасность препарата повышается при использовании дозаторов и при мониторинге витальных функций.

Диапазон используемых разовых доз для взрослых весьма широк и может составлять 0,075–0,6 г, предельная суточная доза равна 1 г.

К числу побочных действий **тиопентал-натрия** относятся угнетение внешнего дыхания, сосудистый коллапс, сонливость. Ваготоническое действие препарата может приводить к ларингоспазму и бронхоспазму. Для предупреждения подобных осложнений проводится премедикация **атропином**. **Тиопентал-натрия** может вызывать контактное раздражение тканей, поэтому при внутривенном введении необходимо избегать возникновения экстравазатов.

Растворы **тиопентал-натрия** несовместимы с рядом опиоидов, транквилизаторов, а также с **аскорбиновой кислотой**, **кетамином**, **хлорпромазином** и **прометазином**.

Специфическим антидотом при передозировке **тиопентал-натрия** является **бемегрид**; к числу неспецифических антидотов относятся **амфетамин** и **кофеин**, а также препараты кальция и прессорные амины, например **норадреналин**.

Тиопентал-натрий противопоказан при шоке, гиповолемии, бронхиальной астме, заболеваниях носоглотки, сахарном диабете, тяжелых поражениях печени и почек. Абсолютным противопоказанием к назначению **тиопентал-натрия** являются указания на перенесенные приступы острой порфирии, в том числе в анамнезе у кровных родственников.

Тиопентал-натрий нельзя назначать во время беременности и в период кормления грудью.

Выпускается в виде сухого вещества по 0,5 и 1 г во флаконах, в упаковке по 25 и 50 штук.

3.3. Адренергические средства

Клонидин (гемитон, катапресан, клофелин).

Гипотензивное средство, снижающее системное АД благодаря активации α_2-адренорецепторов сосудодвигательных центров продолговатого мозга. В химическом отношении представляет собой производное 2-имидазолина. Препарат оказывает также агонистическое влияние в отношении адренорецепторов норадренергических нейронов так называемой церебральной «системы вознаграждения» (reward system), причем аффинитет к пресинаптическим α_2-рецепторам значительно превосходит аффинитет к постсинаптическим α_1-рецепторам,

что обусловливает центральное активирующее влияние препарата и его способность облегчать состояние больных опийной наркоманией в период ОАС.

Клонидин снижает симпатический и повышает парасимпатический тонус. Гипотензивная фаза действия препарата может предваряться непродолжительной гипертензией (при внутривенном введении лекарства) за счет периферического α_1-адренергического действия. Гипотензивный эффект **клонидина** гипотетически может быть обусловлен также связыванием с неадренергическими зонами, известными как имидазолиновые рецепторы. На фоне действия препарата отмечаются уменьшение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления, а также брадикардия. Снижение АД и ЧСС сопровождается уменьшением уровня катехоламинов в крови. Гипотензивное действие клонидина наступает быстро (особенно при сублингвальном приеме), что позволяет использовать его в ургентной практике. Препарат вызывает снижение внутриглазного давления и применяется при лечении глаукомы.

Влиянием на адренергические нейроны locus coeruleus объясняется способность **клонидина** облегчать абстинентные состояния при опийной наркомании. Для лечения больных с зависимостью от героина препарат применяется как изолированно, так и в сочетании с психотропными средствами.

Наряду со средствами для неингаляционного наркоза и антагонистами опиатных рецепторов **клонидин** используется в программах детоксикации при опийной наркомании.

Препарат следует с осторожностью применять на фоне действия нейролептиков фенотиазинового ряда, а также **дроперидола,** в связи с возможностью суммации гипотензивных эффектов.

Клонидин обладает седативным действием, что приводит к ослаблению концентрации внимания (это необходимо учитывать при вождении автомобиля). Препарат усиливает эффекты транквилизаторов, нейролептиков и снотворных средств. Считается, что **клонидин** обладает умеренно выраженными анксиолитическими свойствами. Прием препарата может сопровождаться ортостатической гипотензией. Необходимо отметить, что лица с опиоидной зависимостью, как правило, об-

наруживают хорошую переносимость **клонидина**; в частности, препарат не оказывает у них сколько-нибудь существенного неблагоприятного влияния на гемодинамику. **Клонидин** может вызывать сухость во рту, усталость, сонливость, депрессивные симптомы.

Фармакологические эффекты **клонидина** — как гемодинамические, так и нейротропные — могут уменьшаться при сопутствующем приеме препаратов α-адренолитического действия, в том числе трициклических антидепрессантов. В связи с таким взаимодействием сочетанное применение **клонидина** и трициклических антидепрессантов, например в схемах опиоидной детоксикации, вряд ли можно считать целесообразным. Гипотензивное действие препарата ослабляется под влиянием **налоксона**.

Препарат нужно с осторожностью назначать пожилым людям, пациентам с церебральным атеросклерозом, в связи с возможностью возникновения у них сосудистого коллапса и феномена «обкрадывания» церебральных сосудов. Резкое прекращение приема препарата может вызывать «синдром отмены» в виде гипертонического криза.

Эффективные суточные дозы **клонидина** для лечения синдрома опиоидной абстиненции находятся в диапазоне 0,00015–0,0012 г. Курс лечения может продолжаться до 10 дней, отмена препарата производится постепенно при контроле артериального давления. **Клонидин** назначается только в больничных условиях при наличии сосудистого мониторинга.

Выпускается в виде таблеток по 0,000075 г и 0,00015 г и в виде 0,01 % раствора (0,0001 г в 1 мл) в ампулах по 1 мл.

3.4. Антидоты

Флумазенил (анексат, ромазикон).

Единственный используемый в клинической практике антагонист бензодиазепиновых рецепторов, применяемый при интоксикации бензодиазепинами (БЗД). Представляет собой имидазольное производное 1,4-бензодиазепина, обладающее структурным сходством с **мидазоламом**.

В соответствии с агонист-антагонистической концепцией БЗД-рецепторов, существует 3 вида их лигандов:

1) классические агонисты, играющие роль положительных модуляторов и улучшающие ГАМКергическую передачу;

спектр их фармакологической активности включает анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действие (к ним относятся **диазепам** и другие транквилизаторы);

2) инверсивные агенты, вызывающие отрицательную модуляцию и ингибирующие ГАМКергическую передачу; действие препаратов вызывает повышение тревоги и возбудимости, усиление мышечного тонуса, судороги (к ним относятся β-карболины);

3) антагонисты, полностью блокирующие эффекты положительной и отрицательной модуляции без существенного влияния на ГАМКергическую трансмиссию (единственным представителем является **флумазенил**).

Флумазенил обладает высоким аффинитетом к БЗД-рецепторам и способен вытеснять из связи с ними БЗД-агонисты.

Кажущийся объем распределения составляет 1 л/кг; препарат полностью выводится из плазмы печенью. Средняя продолжительность периода полувыведения близка к 1 ч. Препарат очень быстро сорбируется тканью мозга, фармакологические эффекты проявляются менее чем через 1 мин после введения (причем полное восстановление памяти отсрочено по отношению к восстановлению витальных функций). В ткани мозга **флумазенил** не метаболизируется, его водорастворимые метаболиты не преодолевают гематоэнцефалический барьер. Продолжительность ингибирующего влияния определяется дозой и периодом полувыведения агониста, дозой антагониста и интервалом между введением обеих субстанций.

Тяжелая печеночная недостаточность может увеличивать период полувыведения **флумазенила** до 144 мин., в то время как состояние функции почек и возраст больных не играют особой роли. Клиренс препарата составляет $17{,}0 \pm 3{,}1$ мл·мин$^{-1}$·кг$^{-1}$.

Флумазенил не влияет на фармакокинетику одновременно введенных БЗД-агонистов. Небольшие дозы препарата снимают глубокий сон и седацию, вызванные высокими дозами агонистов. Вместе с тем для купирования анестетического, противосудорожного и анксиолитического эффектов, вызванных умеренными дозами БЗД, необходимо увеличение дозировки.

Дробное наращивание дозы **флумазенила** в процессе детоксикации является важным условием постепенного пробуждения и достижения желаемого уровня сознания. Тщательное титрование позволяет избегать быстрого возникновения синдрома отмены у лиц, толерантных к БЗД-агонистам. В настоящее время принято вводить 0,0002–0,0003 г в качестве начальной дозы и добавлять 0,0001 г каждые 60 с. Для профилактики и устранения реседации используется повторное введение препарата либо продленная инфузия.

Флумазенил в чистом виде не влияет на легочную вентиляцию. Вопрос о способности препарата устранять супрессию дыхания у пациентов с передозировкой БЗД остается спорным. Установлено, что **флумазенил** способен предотвращать снижение дыхательного объема и минутной вентиляции, вызванных **мидазоламом**, что косвенным образом улучшает респираторную функцию. При нормальных величинах дыхательного объема и минутной вентиляции кривая «p_aCO_2 — минутный объем дыхания» смещена вниз.

Флумазенил не оказывает влияние на центральное действие небензодиазепиновых транквилизаторов, седативных и снотворных средств, этанола, опиоидов и общих анестетиков.

Введение флумазенила больным, седатированным **мидазоламом**, может значительно повышать внутричерепное давление и, как следствие, приводить к патологическому смещению мозга.

Быстрая инфузия **флумазенила** на фоне действия БЗД-агонистов (например, транквилизаторов) повышает уровень тревоги, у толерантных лиц может вызвать синдром отмены, характеризующийся тревогой, возбуждением, пароксизмальными состояниями. При назначении **флумазенила** после мидазолам-кетаминовой анестезии возможно возникновение галлюцинаций и дисфорических реакций. Высок риск развития судорог и аритмии при введении **флумазенила** на фоне сочетанного действия бензодиазепинов и трициклических антидепрессантов.

Флумазенил применяется в первую очередь в анестезиологии; существует отработанная реципрокная схема «**мидазолам-флумазенил**».

Наличие **флумазенила** как специфического антидота бензодиазепинов необходимо в токсикологических отделениях, а также в отделениях интенсивной терапии для оказания

неотложной наркологической помощи (при наличии анестезиологического обеспечения).

Выпускается в виде 0,01 % раствора (0,1 мг в 1 мл) в ампулах по 5 и 10 мл для внутривенного введения.

4. ОСЛОЖНЕНИЯ ДЕТОКСИКАЦИИ И МЕРЫ ПО ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ

Опийная наркомания представляет собой заболевание с выраженным соматическим и неврологическим отягощением. У больных опийной наркоманией, как правило, обнаруживаются нейроорганические нарушения, пониженный иммунитет, хроническое поражение печени инфекционно-токсической этиологии, реже — расстройства функций сердца, почек и других внутренних органов, что несомненно осложняет терапевтический процесс. Кроме того, стойкие изменения активности моноаминергических синаптических взаимодействий, а также нейронов NMDA-системы, развивающиеся в ходе систематической наркотизации, обусловливают возникновение практически у всех больных наркоманией измененной реакции на действие лекарственных средств, применяемых в лечении наркотической зависимости.

Можно выделить следующие основные факторы, обусловливающие высокий риск осложнений при терапии опийной наркомании:

1) пониженная переносимость психотропных средств, прежде всего нейролептиков, отмечающаяся у больных;

2) наличие у больных достаточно выраженной сомато-неврологической патологии;

3) повышенная опасность развития (обострения) у больных инфекционно-воспалительных процессов;

4) замедленный клиренс (выведение) лекарств, назначаемых в период ОАС, что способствует возрастанию их плазменных концентраций и развитию токсических реакций;

5) недифференцированное (без достаточного учета индивидуальных показаний и противопоказаний) применение психотропных средств;

6) использование неблагоприятных лекарственных комбинаций.

7) недостаточное использование методов интенсивной терапии, в частности клиренсовой детоксикации и препаратов-антидотов;

8) отсутствие лабораторного контроля за состояниембольных (в частности, биохимического анализа крови, показателей сывороточной активности митохондриальных ферментов, маркеров вирусного гепатита, электролитного обмена, газового состава крови и др.).

Риск появления осложнений еще больше повышается в случае нарушения больными режима лечения в виде приема ими наркотиков и препаратов седативно-снотворного действия на фоне терапии, а также в случае лечения наркомании в амбулаторных условиях.

Наиболее значимыми для наркологической практики являются следующие осложнения терапии ОАС:

1) нейролептические состояния;

2) фармакогенные психозы;

3) лекарственный гепатит;

4) острая пневмония;

5) респираторный дистресс-синдром взрослых.

Ниже приводится более подробная характеристика каждого из перечисленных осложнений.

4.1. Нейролептические состояния

Нейролептические состояния представляют собой самый распространенный тип осложений при терапии опийной наркомании.

Частота нейролепсии в практике лечения ОАС объясняется повышенной чувствительностью больных к экстрапирамидным и другим побочным действиям нейролептиков; недифференцированным применением нейролептиков без достаточного учета клинических особенностей абстинентного состояния и фармакологического профиля отдельных препаратов, особенностями их индивидуальной переносимости; превышением индивидуально допустимых и рекомедованных доз; недостаточным применением препаратов-корректоров (в том числе центральных холиноблокаторов).

Нерезко выраженная и сравнительно доброкачественная нейролепсия зачастую просматривается врачами. Наиболее грозным осложнением является злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Необходимо отметить, что нейролептические реакции у толерантных к опиоидам лиц отличаются выраженным своеобразием.

Во первых, нейролептики при наркомании могут действовать парадоксально и вместо седативного и общезатормаживающего эффектов приводить к растормаживанию и выраженному психомоторному возбуждению. Попытки увеличения дозы препарата могут вызвать своеобразную диссоциацию: нарастание у больных негативизма по отношению к лечебным мероприятиям и двигательного беспокойства на фоне резко ослабленного мышечного тонуса и снижения способности к осмыслению окружающего.

Во-вторых, нейролептики недостаточно влияют на влечение к наркотикам (что, по-видимому, объясняется обшей фармакорезистентностью ПВН как стержневого аддиктивного феномена) и лишь в слабой степени влияют на расстройство поведения больных в период ОАС и в постабстинентный период.

В-третьих, в развитии нейролептического синдрома психопатологические симптомы (а именно психическая ригидность и акайрия) нередко опережают неврологические, что может усиливать расстройства поведения больных и приводить к снижению терапевтического контакта.

В-четвертых, нейролептики обладают недостаточной способностью облегчать засыпание у больных опийной наркоманией. При увеличении доз препаратов может развиться упомянутый выше парадоксальный эффект нейролептиков с растормаживанием, бессоницей и затруднением осмысления окружающего.

Неблагоприятное воздействие нейролептиков на психическое состояние больных опийной наркоманией отмечается многими исследователями. Указывают, в частности, на взаимосвязь между слабым вовлечением пациентов в лечебные программы и ассоциативной заторможенностью, вызванной действием нейролептиков [12].

Определенное исключение из этого правила представляет **клозапин** (азалептин, клозарил, лепонекс), который обладает достаточно выраженной способностью купировать бессонницу у больных опийной наркоманией. Видимо, именно поэтому **клозапин** — единственный притягательный для больных наркоманией нейролептик, присутствующий в сфере незаконного оборота психоактивных веществ. К другим нейролептикам, особенно препаратам прежних поколений, как хорошо известно практикующим специалистам, у больных наркоманией отмечается стойкий негативизм.

Безопасность терапии нейролептиками может существенно повышаться при тщательном соблюдении следующих правил:

1. Осторожное назначение нейролептиков лицам с признаками выраженной энцефалопатии, а также больным, злоупотребляющим алкоголем и обнаруживающим полинаркоманические тенденции.
2. Выбор нейролептиков в строгом соответствии с особенностями психопатологического синдрома.
3. Отказ от необоснованной массивной нейролептизации.
4. Снижение доз препаратов либо полная их отмена при появлении первых признаков нейролептического состояния.
5. Отказ от проведения детоксикации в амбулаторных условиях.

Недопустимым является использование в период ОАС нейролептических препаратов пролонгированного действия. Назначение последних возможно только по миновании депривационных расстройств и при наличии данных об удовлетворительной переносимости больным обычных (короткодействующих) нейролептиков.

Лечение нейролепсии при опийной наркомании симптоматическое. В первую очередь применяются холиноблокаторы центрального действия: **тригексифенидил** (паркопан, циклодол) и **бипериден** (акинетон). В качестве вспомогательных лекарственных средств используются **пиридоксин** (витамин B_6), **пирацетам** (ноотропил), **кофеин**, а также β-адреноблокатор **пропранолол** (анаприлин, обзидан).

Развитие ЗНС, первыми признаками которого обычно являются повышение мышечного тонуса, тахикардия, тахипноэ, повышение температуры тела, обильное потоотделение, явля-

ется безусловным показанием к проведению неотложных реанимационных мероприятий в условиях специализированного отделения в связи с высокой (до 10 %) летальностью состояния. Если пациент находится в отделении общего наркологического или психиатрического профиля, то до его перевода в специализированное реанимационное отделение необходимо восполнить потерю жидкости путем капельного введения инфузионных растворов с обязательным содержанием препаратов калия, а также добиться снижения температуры тела. При недостаточной эффективности жаропонижающих средств рекомендуются влажные холодные обертывания. С целью профилактики легочной эмболии целесообразно введение небольших доз **гепарина** [21].

4.2. Фармакогенные психозы

В классических описаниях клиники опийной наркомании [14, 17] упоминания о психозах встречаются редко, и рассматриваются они как нетипичные для болезни. Однако в последнее время сообщения о психотических состояниях в период ОАС участились [8, 16, 24]. Причем в подавляющем большинстве случаев речь идет о делириях.

Авторы данного пособия наблюдали развитие делириозных состояний различной степени тяжести на высоте абстинентного синдрома не менее чем в 8 % случаев опийной наркомании. Практически во всех наблюдениях возникновение психоза было спровоцировано действием лекарственных препаратов с выраженными холинолитическими (атропиноподобными) свойствами. Вместе с тем есть основания полагать, что в развитии делирия определенную роль играет и факт депривации опиоидов.

Как показывают клинические наблюдения, к факторам риска развития делирия в период ОАС относятся:

1) злоупотребление алкоголем в преморбидном периоде и в периоды ремиссий;

2) злоупотребление транквилизаторами и другими лекарственными препаратами снотворно-седативного ряда;

3) наличие у больных органического поражения мозга различного генеза;

4) наличие у больных соматических заболеваний, развившихся или обострившихся на высоте ОАС.

Пусковую (триггерную) роль в развитии острого делирия в абстинентной фазе опийной наркомании играет фармакогенный фактор.

К препаратам, применение которых создает высокий риск развития делирия, относятся следующие лекарственные средства с выраженными холинолитическими свойствами:

1) нейролептики — **хлорпромазин** (аминазин), **левомепромазин** (тизерцин), **перициазин** (неулептил), **пипотиазин** (пипортил), **клозапин** (азалептин), **зуклопентиксол** (клопиксол), **оланзапин** (зипрекса);

2) антидепрессанты — **амитриптилин**, **имипрамин** (мелипрамин), **кломипрамин** (анафранил), **доксепин** (синекван);

3) антигистаминные (противоаллергические) средства — **прометазин** (пипольфен), **дифенгидрамин** (димедрол);

4) холиноблокаторы, в том числе центрального действия — **атропин**, **тригексифенидил** (циклодол), **бипериден** (акинетон).

Следует отметить, что само по себе использование этих лекарственных средств нельзя считать абсолютно противопоказанным при опийной наркомании. При наличии соответствующих клинических показаний они могут значительно улучшать психическое состояние больных. Однако необходимо принимать во внимание их холинолитические и психотомиметические свойства и применять с осторожностью, особенно при наличии перечисленных выше факторов риска.

Делирий при опийной наркомании обычно развивается на 2–4-е сутки отнятия наркотика, чаще во второй половине дня или ночью. Начало психоза обычно торпидное, течение — вялое. Обильных галлюцинаций, сильного аффекта страха, выраженного психомоторного возбуждения, резкой вегетативной дисфункции, т.е. характерных симптомов типичного алкогольного делирия обычно не наблюдается. Как правило, отсутствуют и тяжелые осложнения, например характерная для алкогольной «белой горячки» пневмония. Психотические симптомы отличаются лабильностью, отчетливой зависимостью от проводимых лечебных мер и склонностью к спонтанной редукции. Делириозные проявления ослабевают при ослаблении явлений абстиненции, в частности вызванном фармакотерапией, например

применением **клонидина** (клофелина), что косвенно указывает на роль фактора абстиненции в развитии психоза. В формировании фабулы психоза ведущую роль играет тема наркотизации.

В целом делирий при опийной наркомании протекает значительно более доброкачественно, чем при алкоголизме.

Препаратами выбора для купирования делирия, развившегося в структуре ОАС, являются **галоперидол** и **дроперидол** — нейролептики, производные бутирофенона, с селективной антипсихотической активностью. Существуют также наблюдения, свидетельствующие об успешном применении с этой целью **рисперидона** (рисполепта), обладающего антипсихотическими свойствами, близкими к таковым у **галоперидола**, но несколько лучше переносимого. Применяются также **диазепам** (реланиум, седуксен), барбитураты, а также **пирацетам** (ноотропил). **Тиамин** (витамин B_1) и **магния сульфат** не влияют, в отличие от алкогольных психозов, на делириозную симптоматику при наркомании, что объясняется патогенетическими различиями между этими заболеваниями.

Обязательным компонентом лечения делирия в структуре ОАС является клиренсовая детоксикация.

Развитие делирия на фоне выраженных метаболических сдвигов (например, при сопутствующем соматическом отягощении) является основанием для проведения экстракорпоральной детоксикации (например, плазмафереза или гемофильтрации).

Можно сказать, что из всех осложнений детоксикации при опийной наркомании делирий является наиболее доброкачественным, предсказуемым по течению и поддающимся лечению состоянием.

4.3. Лекарственный гепатит

Практически все лекарственные средства, способные повлиять на течение ОАС и применяемые в схемах детоксикации, подвергаются биотрансформации в печени и, следовательно, создают для нее метаболическую нагрузку. В наибольшей степени это касается психотропных средств, и в первую очередь — нейролептиков из группы производных фенотиазина с алифатической боковой цепью: **хлорпромазина** (аминазина) и **левомепромазина** (тизерцина).

Определенный риск развития фармакогенного гепатита связан с применением **налтрексона** (антаксона), которому традиционно приписывают гепатотоксические свойства [20, 26]. Клиническая практика показывает, что назначение **налтрексона** в период антиабстинентной терапии может приводить к повышению сывороточной активности ферментов печени, в том числе АСТ, АЛТ, γ-ГТ и ЩФ, особенно на фоне массивного применения психотропных средств. В то же время существуют сообщения, указывающие на хорошую переносимость налтрексона и интактную функцию печени даже при длительном (в том числе многолетнем) его приеме [22, 28].

Для предупреждения лекарственного гепатита следует применять щадящий режим седации (в частности при использовании ускоренной детоксикации); осторожно использовать лекарственные средства с выраженным гепатотоксическим действием либо (предпочтительнее) полностью отказаться от их применения; отказаться от полипрагмазии; регулярно осуществлять лабораторный контроль состояния печени.

Хорошие результаты дает превентивное включение в схемы терапии гепатопротекторов и препаратов метаболического действия, таких как **лактулоза** (дюфалак), **урсодезоксихолевая кислота** (урсофальк), **орнитин** (гепа-мерц), а также **адеметионин** (гептрал). **Адеметионин** обладает также тимоаналептическими свойствами и может смягчать абстинентные проявления [9], но его тоже следует использовать с осторожностью в связи с тем, что он может стимулировать репликацию вирусов, вызывать ретенцию азота и приводить к обострению гепатита.

Лечение гепатита начинается с отмены всех применявшихся лекарственных средств, кроме жизненно необходимых, и проводится на фоне клиренсовой детоксикации с использованием перечисленных выше гепатопротекторов и препаратов метаболического действия, с обязательным участием терапевта, гепатолога и инфекциониста.

Следует отметить, что лекарственные гепатиты у больных опийной наркоманией могут развиваться даже при соблюдении необходимых мер предосторожности, что связано с очень высокой (свыше 98 %) распространенностью вирусных гепатитов у этих больных и наличием у них повышенной чувствительности паренхиматозных клеток печени к метаболической нагрузке, связанной с приемом лекарств.

4.4. Острая пневмония

Пневмония является сравнительно нечастым осложнением терапии ОАС и, как правило, развивается в ходе УД. Реже заболевание развивается при использовании классических психофармакологических подходов к купированию абстинентного синдрома.

Развитие острой пневмонии при УД связано, по-видимому, с тяжестью физиологического стресса, которым, по сути, является преципитация абстинентного состояния, вызванная введением опиоидных антагонистов, с возникающей при этом транзиторной иммуносупрессией, а также, возможно, с нарушением кровообращения в легочном круге. Кроме того, ИВЛ, будучи весьма «антифизиологичной» инвазивной процедурой, также способна приводить к развитию пневмонии. По некоторым оценкам, 35–60 % случаев внутрибольничного развития пневмонии в общей клинической практике связано в проведением ИВЛ.

Предупредить развитие пневмонии можно путем превентивного применения антибиотиков широкого спектра действия и дыхательных аналептиков (**кордиамина**, **сульфокамфокаина**, в меньшей степени **бемегрида**). К числу мер профилактики относится также тщательное соблюдение асептики и антисептики в ходе детоксикации, особенно при манипуляциях с центральными венозными катетерами.

4.5. Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) представляет собой довольно редкое, но самое грозное осложнение при лечении опийной наркомании; летальность в следствие РДСВ находится в пределах 50–90 %.

РДСВ — это острая дыхательная недостаточность, вызванная некардиогенным отеком легких, нарушением функции внешнего дыхания и гипоксией.

Причиной развития РДСВ являются различные острые поражения дыхательной системы. В наркологической практике РДСВ может развиться после аспирации рвотных масс (например, в случае рвоты, возникшей вследствие массивной нейролептизации), в структуре синдрома Мендельсона (аспирационной

пневмонии) либо на фоне передозировки любых лекарственных средств, а также интоксикации в связи с немедицинским, внутрибольничным употреблением больными наркотиков (включая нейролептики, транквилизаторы, снотворные препараты и средства для наркоза) и вызванным ими потенцированием действия супрессоров ЦНС. Ведущим патогенетическим механизмом при этом является токсическое поражение и нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, что в свою очередь ведет к нарушению диффузии кислорода, к пропотеванию плазмы в интерстициальное и альвеолярное пространства, к заполнению альвеол жидкостью и к ателектазу. В дальнейшем развивается интерстициальное и бронхоальвеолярное воспаление. Все это приводит к резкому снижению вентиляции и легочной перфузии, к легочной гипертензии и гипоксемии с компенсаторным артериально-венозным шунтированием.

Ранняя диагностика РДСВ должна быть направлена на выявление одышки и учащенного поверхностного дыхания (ЧДД свыше 35 раз в мин.). В ряде случаев может развиваться цианоз. Хрипы при аускультации легких в начальной стадии могут отсутствовать. Достоверным подтверждением развития РДСВ является лабораторная картина острого дыхательного алкалоза: прогрессирующее снижение p_aO_2, нормальное или сниженное p_aCO_2 и повышенный pH. Рентгенографические изменения (нечетко очерченные участки инфильтратов различных размеров во всех отделах обоих легких или картина «снежной бури») обычно отстают от клинико-лабораторной картины. Дополнительным подтверждением РДСВ является низкое (ниже 15 мм рт. ст.) давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), определяемое с помощью катетера Свана-Ганца.

Развитие РДСВ является прямым показанием к ИВЛ, режим и продолжительность которой определяется динамикой состояния больного.

Выживаемость при РДСВ в первую очередь определяется своевременным началом ИВЛ.

Осложнения при терапии ОАС не исчерпываются вышеописанными. Активное использование в схемах детоксикации антидепрессантов с выраженной серотонинергической активностью без достаточного учета противопоказаний, определяемых особенностями фармакокинетики и индивидуальной переносимостью,

может приводить к такому серьезному осложнению терапии, как «серотониновый синдром», в ряде случаев сходный по клинической картине и прогностическому значению с ЗНС. К числу антидепрессантов с выраженными серотонинергическими свойствами относится трициклический антидепрессант **кломипрамин** (анафранил) и препараты из группы селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина — **флуоксетин** (прозак), **флувоксамин** (феварин), **пароксетин** (паксил), **сертралин** (золофт) и **циталопрам** (ципрамил).

В отечественной литературе пока нет сообщений о развитии «серотонинового синдрома» у больных опийной наркоманией, однако широкое использование психотропных средств в неотложной наркологической практике при неизбежно недостаточном на этапе ОАС обследовании больных потенциально может привести к развитию подобного осложнения.

Особую осторожность в наркологической практике необходимо соблюдать при назначении больным **флуоксетина** (прозака), характеризующегося крайне замедленным выведением из организма и наклонностью к кумуляции. Суммарный период полувыведения **флуоксетина** и его фармакологически активного метаболита норфлуоксетина увеличивается при повторном приеме и составляет 60–360 ч. Назначение **флуоксетина** больным со сниженной почечной функцией может привести к формированию токсической концентрации препарата и его метаболита в крови и к тяжелым побочным реакциям.

Одним из ведущих принципов безопасной терапии ОАС является умеренность в дозировке психотропных препаратов и отказ от полипрагмазии. Наиболее опасно по своим последствиям увлечение многих практических врачей назначением нейролептиков. Как было показано выше, недифференцированное применение нейролептиков может служить причиной трех из пяти основных осложнений опиоидной детоксикации: собственно нейролептических состояний, лекарственного гепатита и респираторного дистресс-синдрома.

Вместе с тем, несмотря на возможные неблагоприятные эффекты действия нейролептиков при лечении ОАС, данный класс лекарственных средств безусловно обогащает лечебный арсенал, и полный отказ от их использования, свойственный некоторым зарубежным лечебным программам, нецелесооб-

разен. Следует считаться с тем, что психопатологические расстройства, особенно если они имеют затяжной характер, создают почву для актуализации ПВН, ухудшают количественные и качественные показатели ремиссии и повышают риск рецидива. Эффекты антидепрессантов и нормотимиков развиваются постепенно и не полностью выполняют терапевтические задачи. Транквилизаторы и снотворные средства улучшают психическое состояние больных, но они обладают эйфоризирующим действием и их прием быстро приводит к развитию фармакологической толерантности, что создает предпосылки к формированию викарной зависимости, риск возникновения которой при опийной наркомании и без того достаточно высок. Средства для наркоза, применяемые с целью мониторируемой седации при УД, купируют абстинентную психопатологическую симптоматику лишь в момент их дробного введения. Эффективность воздействия психотерапии и других нелекарственных методов лечения на психопатологические расстройства далеко не всегда соответствует клиническим потребностям. Таким образом, применение нейролептиков для улучшения психического состояния больных опийной наркоманией можно рассматривать как практически безальтернативное.

Следует подчеркнуть, что опасность осложнений терапии ОАС существенно возрастает при амбулаторном лечении, при отсутствии необходимого и достаточного обследования больных, при невыявленных сопутствующих заболеваниях (таких как хронические заболевания легких, инфекционный эндокардит, ВИЧ-инфекция, снижение функции печени и почек).

Необходимо принимать во внимание, что патологический опиоидный метаболизм, обусловленный наркотической зависимостью, определяет измененную регуляцию многих физиологических систем и измененную реактивность, в том числе на прием лекарственных средств. Синдром острой депривации опиоидов представляет собой ургентное клиническое состояние, требующее исключительно госпитального лечения, предпочтительно в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Клинические случаи наркомании с зависимостью от кустарных суррогатов **метадона** требуют особенно щадящей медикаментозной коррекции и крайне осторожного применения опиоидных антагонистов (**налоксона** и **налтрексона**) в связи

с неизученностью фармакокинетики указанных наркотических препаратов и недостаточной предсказуемостью динамики их взаимодействия с рецепторными системами головного мозга. Резкая преципитация («осаждение») абстинентного состояния на фоне преждевременно введенных опиоидов-антагонистов может вызвать развитие комы и других крайне опасных для жизни больного состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опийная наркомания представляет собой серьезную терапевтическую проблему.

Сложность терапии заболевания определяется выраженной соматоневрологической отягощенностью и связанным с этим, а также с другими факторами снижением переносимости многих психотропных препаратов, позволяющим говорить об особенных лекарственных реакциях у больных опийной наркоманией.

Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний (в первую очередь, вирусных гепатитов), обусловленных нестерильной наркотизацией и снижением иммунитета, повышает чувствительность больных к побочным действиям применяемых в программах детоксикации лекарственных средств, что весьма усложняет задачу достижения высокой эффективности терапии при одновременном соблюдении принципа ее безопасности.

Существующие подходы к детоксикации обладают неравной ценностью применительно к отдельным больным, отличаются некоторой однобокостью и достаточно ограниченным терапевтическим потенциалом.

Вероятно, диапазон врачебных возможностей был бы несколько увеличен благодаря применению в практике лечения ОАС наркотических анальгетиков, способных создать максимально щадящий режим отвыкания от уличных опиоидов, однако для этого требуется специальная законодательная база. Кроме того, потенциальные медико-социальные и правовые проблемы, сопряженные с возможным внедрением во врачебную практику алгоритмов заместительной терапии опийной наркомании, а также неоднозначный опыт их применения за рубежом не позволяют авторам взять на себя смелость выс-

тупать в роли сторонников использования данных методов (в частности, лечения **метадоном**) в России.

Наиболее перспективным, по нашему мнению, является поиск новых подходов к детоксикации, сочетающих в себе патогенетическую направленность, безопасность для больного и воспроизводимость в условиях наркологической клиники общего профиля, но, по-видимому, это может быть достигнуто лишь при появлении либо новых сведений о механизмах развития ОАС, либо лекарственных средств принципиально новых фармакологических классов. Реальную и практически разрешимую задачу представляет собой разработка модификаций уже существующих методов, и, может быть, неких переходных моделей между различными подходами, позволяюших суммировать терапевтическую ценность каждого из них и свести к минимуму побочные реакции и осложнения.

Приложение 1

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
БЗД — бензодиазепины
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГОМК — гамма-оксимасляная кислота
ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
ЗНС — злокачественный нейролептический синдром
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
м.т. — масса тела
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОАС — опийный абстинентный синдром
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПАВ — психоактивные вещества
ПВН — патологическое влечение к наркотикам
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
УД — ускоренная детоксикация
ЦВД — центральное венозное давление
ЦНС — центральная нервная система
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЩФ — щелочная фосфатаза
γ-ГТ — гамма-глутамилтранспептидаза
NMDA — N-methyl-D-aspartate
pH — водородный показатель
p_aCO_2 — парциальное напряжение двуокиси углерода (в крови)
p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода (в крови).

Приложение 2

ГРАДАЦИЯ ТЯЖЕСТИ ОПИЙНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА
(в баллах)

Баллы	Выраженность абсинентного состояния	Симптоматика
0	Практическое отсутствие абстинентных проявлений	Незначительные боли в спине и (или) нижних конечностях, мидриаз, легкие нарушения сна
1	Минимальные абстинентные проявления	Непостоянные артралгии, анорексия, нервозность, диссомния
2	Умеренные абстинентные проявления	Умеренные боли в спине и нижних конечностях, зябкость, умеренный гипергидроз, ринорея, раздражительность, сверхценные опасения утяжеления состояния
3	Абстинентное состояние средней выраженности	Сильные боли, зябкость, зевота, выраженный гипергидроз, слезотечение, пароксизмальное чихание, тошнота, усиление кишечной перистальтики, тревога, дисфория, активный поиск возможности облегчения состояния, агрипния, двигательное возбуждение
4	Выраженное абстинентное состояние	«Непереносимые» боли, озноб, зевота, резкий гипергидроз, слезотечение, пароксизмальное чихание, рвота, диарея, сочетание аффектов сильной тревоги и тоскливой злобности, компульсивное влечение к приему наркотика, агрипния, двигательное возбуждение

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

[*жирным шрифтом выделены международные (родовые) названия лекарственных средств*]

ЛИТЕРАТУРА

1. *Булаев В.М.* Антагонисты опиатов: применение в наркологической практике (обзор) // Вопросы наркологии, 1998. № 3. С. 77–86.

2. *Бутров А.В., Гофман А.Г., Цимбалов С.Г.* Купирование опийного абстинентного синдрома антагонистами опиатов под общей анестезией: Пособие для врачей. — М., 2000. – 20 с.

3. *Бутров А.В., Цимбалов С.Г., Медведев В.М. и др.* Ультрабыстрая опиоидная детоксикация // Материалы XIII съезда психиатров России, 10–13 октября 2000 г. С. 231–232.

4. *Веселовская Н.В., Изотов Б.Н., Савчук С.А.* Свойства и анализ опиоидного анальгетика трамадола // Вопросы наркологии. 1998. № 2. С. 43–53.

5. *Врублевский А.Г., Рохлина М.Л., Воронин К.Э.* Современные подходы к фармакотерапии наркоманий // Вопросы наркологии. 1995. № 2. С. 8–15.

6. *Иванец Н.Н.* Современная концепция лечения наркоманий // Психиатрия и психофармакотерапия. 1999. № 3. С. 19–24.

7. *Кошкина Е.А., Корчагина Г.А., Шамота А.З.* Заболеваемость и болезненность алкоголизмом и наркоманиями в Российской Федерации: Пособие для врачей психиатров-наркологов. — М.: 2000. – 276 с.

8. *Линденбаум А.В.* Острые психотические расстройства при лечении опиатного абстинентного синдрома // Материалы XIII съезда психиатров России, 10–13 октября 2000 г. С. 251.

9. *Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Серова Т.И. и др.* Опыт применения гептрала у больных опийной наркоманией с поражением печени // Российский гастроэнтерологический журнал. 1996. № 1. С. 49–55.

10. *Малин Д.И., Недува А.А.* Применение тиапридала для купирования абстинентного синдрома у больных героиновой наркоманией // Вопросы наркологии. 1998. № 2. С. 26–28.

11. *Медведев В.М., Яшкина И.В., Янкин Е.В.* Внутривенное введение клофелина при купировании опийного абстинентного синдрома // Материалы XIII съезда психиатров России, 10–13 октября 2000 г. С. 251.

12. *Надеждин А.В., Милопольская И.М., Иванов А.И., Булаев В.М.* Опыт применения препарата Танакан при героиновой наркомании у несовершеннолетних // Вопросы наркологии. 1999. № 1. С. 52–54.

13. *Найденова Н.Г.* Использование тиапридала и других нейролептиков для лечения опийной (героиновой) наркомании // Вопросы наркологии. 1998. № 4. С. 14–16.

14. *Пятницкая И.Н.* Наркомании: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994. – 544 с.

15. *Рохлина М.Л., Козлов А.А.* Наркомании: медицинские и социальные последствия. Лечение. — М.: Анахарсис, 2001.– 208 с.

16. *Стрелец Н.В., Уткин С.И.* Причины возникновения, клиника и терапия острых психозов, развившихся в ходе стационарного лечения у больных алкоголизмом и наркоманиями // Вопросы наркологии. 1998. № 2. С. 19–22.

17. *Стрельчук И.В.* Клиника и лечение наркоманий. — М.: Медгиз, 1956. – 346 с.

18. *Чирко В.В., Баринова И.Г., Чичкан Е.А.* Применение плазмафереза в лечении опийной абстиненции // Вопросы наркологии. 1994. № 2. С. 45–46.

19. *Bartter T., Gooberman L.L.* Rapid opiate detoxification. // Am. J. Drug Alcohol Abuse. 1996. №4. P. 489–495.

20. *Gonzalez J.P., Brogden R.N.* Naltrexone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence // Drugs. 1988. № 35. P. 192–213.

21. *Гуттмахер Л.Б.* Антипсихотические средства // В кн.: Руководство по медицине. Диагностика и терапия (пер. с англ.). В 2 т. — М.: Мир. 1997. Т. 1. С. 76–83.

22. *Hetrick W.P., Krutzik M.N., Taylor D.V. et al.* Naltrexone has no hepatotoxic effects in a self-injurious patients with chronic hepatitis // J. Clin. Psychopharmacol. 1993. № 13 (6). P. 453–454.

23. *Legarda J.J., Gossop M.* A 24-h inpatient detoxification treatment for heroin addicts: a preliminary investigation // Drug Alcohol Depend. 1994. № 35 (2). P. 91–93.

24. *Levinson I., Galynker I.I., Rosenthal R.N.* Methadone withdrawal psychosis // J. Clin. Psychiatry. 1995. № 56 (2). P. 73–76.

25. Loimer N., Lenz K., Brewer C., Hoffmann P. Ultrashort treatment of heroin addiction // J. Clin. Med. Can. 1996. № 64 (11). P. 675–682.

26. *Marrazzi M.A., Wroblewsky J.M., Kinzie J., Luby E.D.* High-dose naltrexone and liver function safety // Am. J. Addict. 1997. № 6 (1). P. 21–29.

27. *O'Connor P.G., Kosten T.R.* Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques // J. Am. Med. Ass. 1998. № 279 (3). P. 229–234.

28. *Sax D.S., Kornetsky C., Kim A.* Lack of hepatotoxicity with naltrexone treatment. Lack of hepatotoxicity with naltrexone treatment // J. Clin. Pharmacol. 1994. № 34 (9). P. 898–901.

СОДЕРЖАНИЕ

РАНЕЕ В ЭТОЙ СЕРИИ ВЫШЛИ:













"АНАХАРСИС", 2001